ITEM 276 : CIRRHOSE

Cirrhose = définition histologique : désorganisation diffuse de l'architecture hépatique, fibrose annulaire délimitant des nodules d'hépatocytes en amas (= nodules de régénération)
→ Toute maladie hépatique chronique peut aboutir à la constitution d'une cirrhose, habituellement après 10 à 20 ans

Diagnostic

Clinique et biologie

- **Hépatomégalie**, de consistance **ferme**, avec un **bord inférieur irrégulier et tranchant**

IHC	- **Ictère** conjonctival ou cutané - **Angiomes stellaires** (partie supérieure du tronc +++) - **Erythrose mains + ongles blancs + hippocratisme doigts** - ***Foetor hepaticus*** : odeur douçâtre de l'haleine - **Inversion du rythme nycthémérale, astérixis** - **Hypogonadisme** : - Homme : gynécomastie, dépilation, atrophie testiculaire, impuissante - Femme : aménorrhée, hypofertilité	- ↘ Facteurs de coagulation : **TP** et **facteur V** - **Hypo-albuminémie** - **Bilirubinémie élevée** - EPP : **hypergammaglobulinémie polyclonale** avec **bloc β-γ** (↗ **IgA**) - Bilan martial : ↗ **ferritinémie**, ↗ **CST**, ↘ **transferrine**
HT portale	- **Ascite** - **Splénomégalie** - **Circulation veineuse collatérale**	= Par hypersplénisme : **- Thrombopénie** le plus souvent **± Leucopénie** et **anémie**

Paraclinique

Echo abdo	→ Systématique en 1ère intention (IRM ou TDM en 2nd intention) - Irrégularité des contours, aspect bosselé, hétérogénéité du parenchyme - **Dysmorphie** : - Atrophie du lobe droit et du segment IV - Hypertrophie du lobe gauche et segment I - **Hypertension portale** : ascite, splénomégalie, reperméabilisation veineuses collatérales, ↗ diamètre tronc porte > 13 mm, ↘ vitesse et débit porte voire inversion du flux = flux hépatofuge
PBH	→ Non indispensable si arguments cliniques, biologiques et échographies caractéristiques - Affirme le diagnostic : processus **diffus** avec **fibrose mutilante** (détruisant l'architecture) délimitant des **nodules hépatocytaires de structure anormale** (**nodules de régénération**), **micronodulaire** (< 3 mm) et/ou **macronodulaire** (> 3 mm) ± lésions surajoutées (selon la cause) - CI : - TP < 50%, plaquettes < 60 G/L ou ascite volumineuse → **biopsie par voie trans-jugulaire** - Dilatation des voies biliaires intra-hépatiques

Etiologies

Causes principales

OH chronique	- Antécédent d'alcoolisme avec intoxication **≥ 40 g/jour** - Elévation prédominante des ASAT : **rapport ASAT/ALAT ≥ 2** - PHB : **stéato-hépatite** associant stéatose **macro-vacuolaire** isolée, **ballonisation**/nécrose hépatocytaire, **corps de Mallory-Denk** (cytokératine dans le cytoplasme) et infiltrats inflammatoires à **PNN** au sein des travées hépatocytaires
VHB ± VHD ou VHC	- **Sérologie positive** - Elévation prédominante des ALAT - PBH : Infiltrat inflammatoire portal, plutôt **lymphocytaire**, nécrose hépatocytaire périportale, focale, confluente ou en pont, évoluant vers la fibrose puis la cirrhose → VHB : hépatocytes en « verre dépoli », Ag HBs en IHC → VHC : lésions inflammatoires des canaux biliaires, granulomes épithélioïdes, nodules lymphoïdes des espaces portes, stéatose associée
NASH	- **Surcharge pondérale**, **syndrome métabolique**, absence d'intoxication alcoolique - PBH : **stéato-hépatite**, **ballonisation**, infiltrat inflammatoire, absence de corps de Mallory-Denk

Causes rares

- **Cirrhose biliaire primitive** : - Femme > 50 ans, **Ac anti-mitochondrie type M2**
  - PHB : cholangite destructrice lymphocytaire ou granulomateuse, ductopénie
- **Cirrhose biliaire secondaire** (sur obstacle prolongé) : **lithiase, sténose traumatique** ou **tumorale**
- **Cholangite sclérosante primitive** : - **Cholangite diffuse** à l'imagerie (bili-IRM ou CPRE) ± associé avec MICI
  - PBH : cholangite fibreuse oblitérante, ductopénie
- **Hépatite auto-immune** : - Femme jeune de 15-30 ans ou post-ménopausique, hypergammaglobulinémie
  - **Ac anti-nucléaire/muscle lisse** (type 1) ou **anti-LKM1** (type 2)
  - PBH : nécrose hépatocytaire, infiltrat inflammatoire, plasmocytes nombreux
- **Hémochromatose** : **CST > 45%,** hyperferritinémie, mutation homozygote du gène HFE, PBH = surcharge en fer à la coloration de Perls, à prédominance hépatocytaire, surtout péri-portale
- **Syndrome de Budd-Chiari** : thrombose des veines sus-hépatiques ou du segment terminal de la VCI

Très rare

- **Maladie de Wilson** : sujet jeune, céruloplasmine basse et cuprurie élevée → test génétique
- **Déficit en α1-antitrpysine** : taux d'α1-antitrypsine effondré, emphysème pulmonaire **pan-lobulaire**
- **Mucoviscidose**

Bilan

1ère intention	- **Recherche d'un alcoolisme** - **Sérologie VHB** (Ag HBs, Ac anti-HBs/HBc, ± charge virale, Ag HBe, Ac anti-HBe si positive) et **VHC** - Syndrome métabolique : **glycémie à jeun, bilan lipidique**
2nd intention	- **Bilan martial** (hémochromatose), **bili-IRM** (cholangite), **bilan auto-immun** - **Ponction-biopsie hépatique en derniers recours**

PEC étiologique

OH	- **Arrêt de l'alcool** (en privilégiant l'oxazépam pour le sevrage) **- Corticothérapie** pendant 4 semaines en cas d'hépatite alcoolique aiguë sévère
VHB	**- Traitement antiviral** proposé même si virémie faible (limite le risque de décompensation) - En cas de cirrhose décompensée : l'arrêt de réplication par le traitement antiviral améliore le pronostic et le retour à la cirrhose compensée
VHC	**- Traitement antiviral direct** systématique 8-12 semaines = anti- NS3A, NS4A, NS5A, NS5B (plusieurs combinaisons possibles)

- NASH : prise en charge de l'obésité, du syndrome métabolique et comorbidités **- Hépatite auto-immune** : **corticoïdes** + **azathioprine** lorsque la maladie est active	- **Cirrhose biliaire primitive** : **acide ursodésoxycholique** - **Hémochromatose** : déplétion en fer par **saignées** - **Syndrome de Budd-Chiari** : **anticoagulation curative** - **Maladie de Wilson** : **chélateur du cuivre** (D-pénicillamine)

PEC générale

TIPS	= **Shunt porto-systémique intra-hépatique par voie transjugulaire**: ↘ l'hypertension portale mais ↗ l'IHC - Indication : hémorragies digestives récidivantes ou incontrôlées ou ascite réfractaire - CI : encéphalopathie hépatique, Child C, thrombose porte - Complications : encéphalopathie hépatique, insuffisance cardiaque
TH	= Seul traitement radical et durable en cas de cirrhose décompensée sans possibilité d'amélioration : - **Indications** : - **IHC sévère** : TP < 50% ou INR > 1,7 - **Encéphalopathie récidivante ou chronique** - **Ictère** - **Hémorragie digestive récidivante** sous traitement - **Ascite réfractaire** - **Infection du liquide d'ascite** - En cas de CHC : critères de Milan - CI : âge avancé (> 65-70 ans), comorbidité grave non traitable, ATCD récent de cancer extra-hépatique ➙ En cas de cirrhose alcoolique : envisagée **après 6 mois d'arrêt complet de l'alcool** ➙ En cas de cirrhose virale B avec réplication significatif : après **traitement antiviral indispensable**
Mesures associées	- **RHD** : arrêt du tabac, activité physique, éviter l'automédication, paracétamol < 3 g/j - **Eviction des traitements hépatotoxiques, néphrotoxiques** et **psychotropes** ➙ Child B ou C : CI = psychotrope, néphrotoxique (aminoside, AINS, IEC), antirétroviral, AVK, tétracycline
Surveillance	- Clinique : consommation d'alcool, signes d'IHC et hypertension portale, ascite (poids, périmètre abdo) - Bio (1/an) : **NFS, bilan hépatique, TP, albuminémie, créat, glycémie à jeun** - **Endoscopie oesogastroduodénale** au diagnostic, répété à 3 ans (si normale) ou à 1 an (si grade ≥ 1) - **Ostéodensitométrie** tous les 3 à 5 ans
Dépistage du CHC	= Incidence annuelle au cours de la cirrhose = 1 à 5% - **Echographie hépatique** tous les 6 mois (**dosage de l'αFP** ne fait plus parti des recos!) - Compléter par une **TDM** et/ou une **IRM** en cas de doute à l'échographie - **Biopsie hépatique** si nodule non caractéristique

Pronostic

Score de Child-Pugh

	+ 1 point	+ 2 points	+ 3 points
Encéphalopathie	Absente	Stade I ou II	Stade III ou IV
Ascite	Absente	Discrète	Abondante
Bilirubine	< 35	**35** à **50**	> 50
Albumine	> 35	**28** à **35**	< 28
TP	> 50%	**40** à **50%**	< 40%

Classe A : score = 5 ou 6
➙ 100% de survie à 1 an

Classe B : score = 7 à 9
➙ 80% de survie à 1 an

Classe C : score ≥ 10
➙ 45% de survie à 1 an

Score MELD	= Score continu de 6 à 40 calculé calcul selon la **bilirubine totale**, **l'INR** et la **créatininémie** - Transplantation hépatique envisagée si **score > 15** (hors CHC)

Causes à évoquer devant toute décompensation	- Hépatite alcoolique aiguë - Ecart du régime sans sel - Hémorragie digestive	- TTT hépatotoxique ou néphrotoxique - Infection du liquide d'ascite - Carcinome hépato-cellulaire	- Thrombose porte - Syndrome de Budd-Chiari - Toute infection/épisode aigu

VARICES OESOPHAGIENNES et CARDIO-TUBEROSITAIRES

Dépistage

Endoscopie digestive haute

- **Systématique**, sauf si : Plaquette > 150 000/mm^3 **ET** élasticité hépatique < 20 kPa (bilan à revoir 1x/an)
- **Suivi** : - Répétée après 3 ans en l'absence de varice
  - Répétée après 2 ans si varices grade 1 ou facteur causal contrôlé
  - Répétée après 1 an si varices de grade 1 ou plus et facteur causal non contrôlé
- **Facteur prédictif de rupture** : taille des varices, présence de signes rouges (marbrure, zébrure, vésicule), score de Child-Pugh élevé

Sévérité

- **Grade I** : petite < 5 mm, disparaît à l'exsufflation
- **Grade II** : > 5 mm, ne disparaît pas à l'exsufflation, non confluente (< 2/3 de l'œsophage)
- **Grade III** : > 5 mm, ne disparaît pas à l'exsufflation, confluente (> 2/3 de l'œsophage)

Traitement préventif

Indication = En cas de varices oesophagiennes de **grade ≥ II** ou de varices **grades I avec Child C et/ou signes rouges**

- **β-bloquant non cardiosélectif** = **propranolol, nadolol, carvédilol** : objectif ↘ FC **de 25%** ou **< 55/min**
- 2nd intention (mauvaise compliance, signes rouges) : **ligature élastique** endoscopique en 4 à 6 séances

Rupture de varice

Clinique

= **Hémorragie digestive haute** : **hématémèse** et/ou **mélaena**, voire **rectorragie**, associée à une **anémie aiguë**

- Examen : pâleur cutanéo-muqueuse, tachycardie, hypotension, signes de choc
- Gravité : hypotension (choc), tachycardie, polypnée, troubles de conscience

➞ **Indication de gastroscopie en urgence (dans les 12h) si patient stable**

DD

- **Ulcère gastroduodénal** (non spécifique de la cirrhose)
- **Gastropathie d'hypertension portale** : possible anémie chronique, aucun risque hémorragique aigu ➞ prophylaxie systématique par **β-bloquant**

Traitement

➞ Hospitalisation en USI ou réanimation

- **Remplissage vasculaire** modéré (↘ le risque de récidive hémorragique) : PAM visée > 65 mmHg
- **Transfusion** (objectif d'Hb > 7) : si mauvaise tolérance, hématocrite < 25% ou Hb < 7
- **Vidange gastrique** avant gastroscopie : **SNG en aspiration** ou **perfusion d'érythromycine 250 mg** 30 à 60 min avant

Traitement vasoactif IV

= ↘ pression portale : sur une durée de **2 à 5 jours**, puis relai par β-bloquant au long cours

- **Sandostatine** : bolus de 250 µg puis 250 µg/h IVSE
- **Octréotide** (analogue) : bolus de 50 µg puis 25 µg/h IVSE
- **Terlipressine** : 1 mg toutes les 4h en IVL ➞ contre-indiqué si coronarien ou AOMI

Antibio-prophylaxie

= Systématique : infection bactérienne fréquente chez les patients cirrhotiques (30 à 50%)

- **Norfloxacine** ou **C3G** (**ceftriaxone**) pendant **7 jours**

Endoscopie haute

- Préparation : **SNG en aspiration** ou **perfusion d'érythromycine 250 mg** 30 à 60 min avant
- Diagnostic : **varices, hémorragie active** ou **clou plaquettaire adhérent à une varice**
- Thérapeutique : - **Arrêt d'une hémorragie active**
  ± **Ligature des varices** si hémorragie contrôlée

➞ Les varices sous-cardiales ne peuvent pas être ligaturées : traitement par **colle biologique**

Si échec

- **2ème endoscopie** : **ligatures, sonde de tamponnement œsophagien de Blakemore**
- **Shunt porto-cave intra-hépatique par voie transjugulaire** (TIPS) en urgence

Prévention des récidives

- **β-bloquant** si non introduit avant, majoration des doses si inefficace
- **Ligatures de varices oesophagiennes** itératives toutes les 2 à 3 semaines jusqu'à éradication
- **Endoscopie de contrôle** tous les 6 mois à 1 an
- **TIPS** chez les patients sévères (Child C ou Child B avec saignement actif) ou si récidive sous TTT prophylactique : meilleure efficacité que les β-bloquant et ligatures, mais morbidité plus élevé

ASCITE

= Par **vasodilatation artérielle mésentérique** et **activation du SRA compensatrice**, aggravée par l'hypo-albuminémie

Clinique

Poussée d'ascite

Ponction évacuatrice	= Avec **expansion volémique** compensatrice (en prévention du dysfonctionnement rénal) - Au-delà du 5e litre d'ascite évacué : **expansion volémique par 20 g d'albumine/2L d'ascite**
Traitement médical	**- Régime hyposodé** peu restrictif : 2 à 4 g/j **- Diurétique** : **spironolactone** en 1ère intention, associé au **furosémide** en 2nd intention ➙ Restriction hydrique à proscrire : ne diminue pas l'ascite, risque d'IR fonctionnelle
Suivi	- Efficacité : ↘ périmètre abdominal, ↘ gêne fonctionnelle, perte de poids, diurèse - Lorsque l'ascite est contrôlée : ↘ diurétique jusqu'à arrêt - Surveillance : iono et créat 2 fois/mois puis espacé sous traitement équilibré **- Hyponatrémie** fréquente : ↘ diurétique si Na < 125 mmol/L ou mauvaise tolérance

Ascite réfractaire

= Ascite persistante ou récidivante sous traitement médical optimal (ou à tolérance maximale) - Complication : **dyspnée, hernie ombilicale** (indication chirurgicale systématique), **éventration**	
TTT	- **Ponctions évacuatrices itératives** avec expansion volémique adaptée - **Shunt porto-cave intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS)** : efficace dans 50% des cas - **Transplantation hépatique**

Infection du liquide d'ascite

= Survient chez 10-30% des malades hospitalisés avec ascite cirrhotique : **entérobactérie** le plus souvent (***E. coli*** ++), par translocation bactérienne digestive (à travers la muqueuse saine) ou bactériémie
- Asymptomatique au stade initial ➙ **ponction d'ascite** systématique à chaque poussée d'ascite
- Clinique : fièvre, douleur abdominale, diarrhée, hyperleucocytose, encéphalopathie
- Liquide d'ascite : **PNN > 250/mm³**, examen direct rarement positif (50%), culture souvent positive
➙ **Bactériascitie** : **culture positive avec taux de PNN < 250/mm³** ➙ prise en charge identique si signes infectieux ou syndrome inflammatoire, sinon simple ponction de contrôle

Traitement	**Antibio-thérapie**	= **Céfotaxime** IV en 1ère intention, ou **Augmentin®** (IV, relai oral à 24h) ou **Ofloxacine** (*po* ou IV) - Durée = **5-7 jours** - **Ponction de contrôle** systématique **à 48h** : **traitement efficace si baisse des PNN > 50 %** - Suivi d'une antibioprophylaxie par N**orfloxacine** pendant un temps indéfini (contrôle de l'ascite ou transplantation hépatique)
	Albumine	**= Perfusion** de **1,5 g/kg à J1** puis **1 g/kg à J3 :** ↗ survie et ↘ syndrome hépatorénal

Prévention

- Régime hyposodé maintenu et **diurétiques** arrêtés en dehors des poussées d'ascite
- Si l'ascite réapparaît **: diurétique au long cours** à dose minimale
- Si protide < 10 à 15 g/L dans le liquide d'ascite : **Norfloxacine** au long cours (discuté)

COMPLICATIONS RENALES

Syndrome hépato-rénal = Insuffisance rénale aiguë **fonctionnelle** non corrigé par le remplissage vasculaire, généralement chez des malades en insuffisance hépatique sévère (TP < 50%) et avec ascite réfractaire
- **Type 1** : insuffisance rénale aiguë rapide (**< 15 jours**) ➙ médiane de survie = **15 jours**
- **Type 2** : insuffisance rénale moins sévère et plus lente ➙ médiane de survie = **6 mois**

Diagnostic	➙ Après **échographie rénale** (pour éliminer une autre cause) et **épreuve de remplissage**	
	Critères **majeurs**	- **Insuffisance rénale** : créatininémie > 130 µmol/L ou DFG < 40 mL/min - **Protéinurie < 0,5 g/24h** - **Sans autre cause** (choc, infection…), sans amélioration après expansion volémique
	Critères **mineurs**	- Diurèse < 500 mL/24h - Osmolarité urinaire > plasmatique - Natriurèse < 10 mmol/L - Natrémie < 130 mmol/L
Traitement	Traitement curatif	- **Remplissage par albumine** (= car absence d'amélioration au remplissage typique) - Vasoconstriction : **Terlipressine** (effet transitoire) voir **Noradrénaline** - **TIPS** : - Indiqué en cas de syndrome hépato-rénal de type 2 - Contre-indiqué en cas de syndrome hépato-rénal de type 1 (associé à une IHC sévère) - Discuter la **transplantation hépatique (**= seul réel traitement)
	Traitement préventif	- **Eviter les traitements néphrotoxiques +++** - **Compensation des pertes par albumine** lors des ponctions d'ascite - **Arrêt des diurétiques** si insuffisance rénale

COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

= Accumulation de métabolites neurotoxiques (ammonium, mercaptans, manganèse…) résultant de l'**insuffisance hépatique** et des **shunts veineux porto-systémiques** (spontanés ou TIPS)

- Classification : **- Type A** = associée à l'insuffisance hépatite aiguë sans cirrhose (hépatite aiguë fulminante)
- **Type B** = associée à des shunts porto-systémiques
- **Type C** = associée à la cirrhose : **épisodique, persistante** ou **minimale**

- FDR : **infection, hémorragie digestive, sédatif, insuffisance rénale, hyponatrémie profonde, constipation**

- **Prévention** : - Contre-indication aux **sédatifs** (anxiolytiques, hypnotiques) et **psychotropes**
- Lactulose en prévention secondaire

Encéphalopathie aiguë

Clinique

- Dépistage des troubles cognitifs par tests psychométriques : **score PHES**
- Trouble de la vigilance : **inversion du cycle nycthéméral**, **syndrome confusionnel**, jusqu'au **coma**
- Signes neurologiques : **astérixis** (flapping tremor), **hypertonie extrapyramidale**, **hyperréflexie ostéotendineuse**
- **Hyperventilation alvéolaire** avec **alcalose respiratoire,** puis **hypoventilation** dans les formes graves
- **Convulsions** aux stades avancés
- **HTIC** par **œdème cérébral** : au stade 4, surtout chez le sujet jeune

Forme clinique

- **Encéphalopathie hépatique minime** : tests psychométriques perturbés
- **Encéphalopathie hépatique clinique** : trouble de la conscience ± signes neurologiques

Classification de sévérité de West Haven

- Stade 1 : **astérixis**, **désorganisation du cycle nycthéméral** → Glasgow 14-15
- Stade 2 : **syndrome confusionnel**, **ralentissement psychomoteur**, **insomnie** →Glasgow 13-14
- Stade 3 : **coma** avec **signes pyramidaux** et **extrapyramidaux** → Glasgow 10-13
- Stade 4 : **coma** sans signe de focalisation, **disparition de l'astérixis** → Glasgow ≤ 9

PC

- **EEG** : ralentissement du rythme de base dès le stade 2, puis ondes triphasiques à partir du stade 3
- Eliminer un diagnostic différentiel : **glycémie, alcoolémie, ionogramme, GDS** et **imagerie cérébral**

TTT

- **Lactulose** (laxatif osmotique) en 1ère intention ou **Rifaximine** (antibiotique non absorbable) en 2nd intention
- Prévention de l'inhalation en cas de trouble de la conscience : **SNG** et **position semi-assise**, voir **intubation**

Chronique

= Complication rare : préférentiellement en cas de **volumineuse dérivation porto-systémique spontané**, de **TIPS** ou d'**insuffisance rénale chronique**

- Laxatifs osmotiques (Lactulose) ou **antibiotique non absorbable (Rifaximine)** : amélioration partielle

- Transplantation hépatique : seul traitement radical, manifestations parfois non totalement réversibles si encéphalopathie ancienne (notamment le syndrome extrapyramidal)

COMPLICATIONS PULMONAIRES		
Hydrothorax hépatique	= Epanchement pleural **> 500 mL** sans cause cardio-pulmonaire	
	TTT	- **Régime hyposodé, diurétique** ± **ponction évacuatrice** si dyspnée - En dernier recours : **TIPS**, **pleurodèse** **- Surinfection** = **culture positive et PNN > 250/mm³** ou **culture négative et PNN > 500/mm³** → prise en charge identique à l'infection d'ascite
Syndrome hépato-pulmonaire	= Définit par : - **Hypoxémie** (PaO_2 < 70 mmHg) - **Vasodilatation pulmonaire et shunt** - ↗ **du gradient alvéolo-pulmonaire** (> 20 mmHg) - 5% des cirrhotiques, 50% de mortalité à 3 ans	
	Dg	- **Platypnée** : dyspnée majorée à l'orthostatisme - **Echographie avec produit de contraste** ou **scintigraphie pulmonaire** - **GDS**
	TTT	- **Oxygénothérapie longue durée** - **Transplantation hépatique**
Hypertension porto-pulmonaire	= **HTAP** : dyspnée, insuffisance cardiaque droite	
	TTT	- **Arrêt des β-bloquants** - **Vasodilatateurs** : Prostacycline - **Transplantation hépatique** (CI si PAPm > 50 mmHg)

MALADIE DE WILSON

Maladie de Wilson = maladie génétique rare, autosomique récessive**,** par **mutation du gène Wilson,** codant une **ATP7B,** transporteur de métaux lourds : **accumulation toxique de cuivre, essentiellement hépatique et cérébrale**

Diagnostic

Clinique

= Signes très polymorphes, **débutant à l'enfance/adolescente** (hépatique) ou plus tardivement (neurologique)

Forme hépatique (40%)	- **Hépatite aiguë**, parfois sévère, voire fulminante - **Hépatomégalie** - **Hépatite chronique** : cirrhose, décompensation oedémato-ascitique
Forme neurologique (40%)	= Volontiers chez l'adolescent plus âgé : toujours associé à une atteinte hépatique histologique - **Syndrome parkinsonien** avec **tremblement postural** et **intentionnel** (« en battement d'aile »), **dysarthrie**, **dystonie focale** ou **généralisée**, **dyspraxie**, **trouble de déglutition** - **Troubles psychiatriques** : syndrome dépressif, psychose
Autres	- **Anneau oculaire de Kayser-Fleischer** (inconstant dans les formes hépatiques, constant dans les formes neurologiques) : coloration grise/dorée en périphérie de la cornée - **Hémolyse** - **Tubulopathie rénale** - **Ostéomalacie, ostéoporose**, **arthropathie** - **Cardiomyopathie**, **arythmie**

Biologie

- **Céruléoplasmine** (protéine de transport du cuivre) : **abaissé**, voire **effondrée**
- **Bilan cuivrique** : **augmentation du cuivre libre** et **diminution du cuivre total +++**
- **Cuivre urinaire** (utile au diagnostic et au suivi) : **élévation** quasi-constante
- **Diagnostic génétique** : recherche des principales mutations décrites

PC

- **PBH** : stéatose modérée, puis hépatite chronique, jusqu'à la cirrhose, possible corps de Mallory, coloration histochimique du cuivre (faible sensibilité), dosage du cuivre hépatique augmenté
- **IRM cérébrale** : hyposignal T1 et hypersignal T2 des noyaux gris centraux, du thalamus et du tronc cérébral

Traitement

- **Régime avec apports en cuivre restreint** : ne pas consommer en quantités importantes crustacés, fruits secs, abats, chocolat noir, noix et champignon
- **D-pénicillamine** = chélateur du cuivre : à débuter le plus précocement possible, amélioration nette de la fonction hépatique et des manifestations neurologiques après 3 mois de traitement, régression de la fibrose
  ➝ Effets secondaires nombreux : **hypersensibilité, cytopénie, toxicité rénale glomérulaire, maladie auto-immune** (lupus, syndrome de Goodpasture…)
- Alternative en 2nd intention : **triéthylène-tétramine-dihydrochloride** (Trientine®), **acétate de zinc** (Wilzin®)
- **Transplantation hépatique** : en cas de forme fulminante ou de forme hépatique s'aggravant sous traitement médical